

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д. Л. Пиневиц

2014 г.



**АЛГОРИТМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА
У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ - РАЗРАБОТЧИК:

ГУ «Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Авторы: В.И. Захаревич
В.В. Дмитриев

Минск, 2013

В настоящей инструкции по применению изложен алгоритм антибактериальной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией на основании фармакокинетических параметров колистина, амикацина и ванкомицина. Информация о фармакокинетических параметрах лекарственных средств, полученная на основании определения концентрации антибиотика в крови позволяет оптимизировать выбор дозы антимикробного средства для достижения максимального лечебного эффекта.

Настоящая инструкция предназначена для врачей анестезиологов-реаниматологов, а также других врачей-специалистов, оказывающих квалифицированную медицинскую помощь детям со злокачественными новообразованиями и гемобластозами онкогематологических, педиатрических, а так же хирургических стационаров.

I. Перечень необходимого оборудования, реактивов, препаратов, изделий медицинской техники.

Оборудование:

- разрешенные для применения в организации здравоохранения шприцы, иглы, катетеры, шприцевой дозатор, позволяющий вводить внутривенно лекарственные средства в течение суток с постоянной скоростью.

Лекарственные средства:

-разрешенные для клинического применения лекарственные средства, содержащие амикацин, ванкомицин и колистин.

Объект исследования:

- цельная кровь и сыворотка крови.

II. Показания к применению.

Сепсис или септический шок, ассоциированные с микроорганизмами, чувствительными к ванкомицину, амикацину и/или колистину.

III. Описание технологии использования.

До назначения антибактериального лекарственного средства у пациента с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком, набирают кровь из вены, а также биологический материал из предполагаемого локуса инфекции для бактериологического исследования с целью выделения возбудителя и определения по отношению к нему минимальной ингибирующей концентрации (МИС) колистина, ванкомицина и амикацина, общепринятыми методами в соответствии с техническими нормативно-правовыми актами, регламентирующими данный процесс.

Через 24-36 часов после начала введения (при наличии показаний) соответствующего антибактериального лекарственного средства определяют, соответственно, концентрацию амикацина, ванкомицина и колистина в крови пациента общепринятыми методами.

Одновременно определяют клиренс эндогенного креатинина (КЭК) методом Реберга-Тареева с использованием технических нормативно-правовых актов, регламентирующих процесс, и средств измерения, разрешенных для применения в организации здравоохранения.

После проведения общепринятыми методами мероприятий по идентификации возбудителя, определению МИС лекарственного средства по отношению к патогену и определения КЭК переходят к оценке фармакокинетических параметров и коррекции суточной дозы лекарственного средства.

3.1 Алгоритм антибактериальной терапии сепсиса с расчетом оптимальной дозы колистиметата натрия.

Колистин применяют в виде пролекарства колистиметата натрия, спонтанно гидролизующегося после растворения в водной среде с образованием активного колистина. Колистиметат натрия показан пациентам, у которых предполагаемый возбудитель сепсиса: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, или *K. pneumoniae* (а также некоторые другие представители группы *Enterobacteriaceae*), резистентные к антибиотикам других групп, за исключением полимиксинов.

1. После взятия соответствующего биологического материала для бактериологических исследований при наличии показаний начинают в режиме эмпирической антибактериальной терапии внутривенное введение болюсной дозы колистиметата натрия (50000 МЕ/кг за 30 минут).

После введения болюсной дозы продолжают внутривенное введение колистиметата натрия в суточной дозе 75000-100000 МЕ/кг путем непрерывного круглосуточного титрования с постоянной скоростью. В случае если рост возбудителя в исследуемом материале отсутствует и возбудитель не выделен, продолжают применение колистиметата натрия в суточной дозе 75000-100000 МЕ/кг путем непрерывного внутривенного круглосуточного введения с постоянной скоростью.

При выявлении возбудителя с МИС 0,1-0,75 мг/л выполняют индивидуальную коррекцию суточной дозы колистиметата натрия для непрерывного круглосуточного введения с постоянной скоростью на основании определения в крови стационарной концентрации колистиметата натрия и колистина согласно пункта 4 данной инструкции. Допустима коррекция суточной дозы антибиотика на основании определения клиренса эндогенного креатинина и величины МИС с последующим переходом, на фракционный режим введения 1/3 расчетной

суточной дозы в течение 30 минут каждые 8 часов, в соответствии с пунктом 2 настоящей инструкции.

2. При известном возбудителе после определения МІС колистина в диапазоне 0,1-0,75 мг/л находят целевую дозу по таблице 1 на пересечении соответствующей строки со значением КЭЖ и столбца со значением МІС.

3. В случае невозможности выделения возбудителя рекомендовано применение режима непрерывного круглосуточного введения с постоянной скоростью коллистиметата натрия в суточной дозе 75000 - 100000 МЕ/кг.

При выявлении возбудителя с МІС более 0,75 мг/л фракционный режим дозирования коллистиметата не позволит достичь целевых значений фармакодинамического индекса AUC/MIC , равного 27,6-45,9 или же потребует назначения доз, в несколько раз превышающих стандартные рекомендуемые производителем, что потенциально может привести к проявлению токсических эффектов. В данном случае так же следует применить непрерывное круглосуточное введение с постоянной скоростью коллистиметата натрия под контролем концентрации коллистиметата и колистина в крови, а также при непрерывном мониторинговании функции почек (определение уровня мочевины, креатинина и КЭЖ ежедневно).

4. При применении режима непрерывного круглосуточного введения с постоянной скоростью суточной дозы 75000-100000 МЕ/кг коллистиметата натрия через 36-48 часов от начала инфузии исследуют кровь (взятие крови производят из сосудистого доступа, отличного от используемого для титрования коллистиметата натрия) для определения стационарной концентрации колистина ($C_{ss_{cs}}$) в соответствии с техническими нормативно-правовыми актами, регламентирующими данный процесс.

5. Рассчитывают реальную площадь под фармакокинетической кривой колистина AUC_{cs} по формуле:

$$AUC_{cs} = C_{ss_{cs}} \times 24,$$

где $C_{ss_{cs}}$ - стационарная концентрация колистина.

При величине площади под фармакокинетической кривой колистина AUC_{cs} менее целевого значения ($AUC_{cs_{цель}} = 27,6 \times MIC$) производим пропорциональное увеличение дозы, приняв за 100% расчетный целевой показатель $AUC_{cs_{цель}} - 27,6$. Например, при скорости введения колестиметата натрия 100000 МЕ/кг в сутки реальная концентрация колистина в крови составила 0,8 мг/л, что обеспечивает достижение площади под фармакокинетической кривой колистина (0,8 мг/л x 24 часа = 19,2 мг·час/л) 19,8 мг·час/л. Для достижения минимального терапевтического значения индекса AUC/MIC , равного 27,6 необходимо введение колестиметата натрия в суточной дозе 143750 МЕ/кг. При значении индекса AUC/MIC в пределах 27,6-45,9 коррекция дозы не требуется. При превышении значения индекса AUC/MIC более 45,9, сопровождающимся признаками токсичности (снижение КЭК, увеличение уровня креатинина в 1,5 раза от изначального) производим пропорциональное снижение дозы, приняв за 100% расчетный целевой показатель $AUC_{cs_{цель}} 45,9$. Например, при скорости введения колестиметат натрия 100000 МЕ/кг в сутки реальная концентрация колистина в крови составила 2,5 мг/л, что обеспечивает достижение площади под фармакокинетической кривой колистина (2,5 мг/л x 24 часа = 60,0 мг·час/л) 60,0 мг·час/л. Для достижения максимального разрешенного терапевтического значения индекса AUC/MIC , равного 45,9 необходимо введение колестиметата натрия в суточной дозе 76500 МЕ/кг.

Повторный контроль концентрации колистиметата и колистина осуществляют через 36-48 часов, а при изменении состояния пациента и/или функции почек – через 12-24 часа.

3.2 Алгоритм антибактериальной терапии сепсиса с расчетом оптимальной дозы ванкомицина.

1. После взятия соответствующих биологических материалов для бактериологических исследований начинают введение ванкомицина в суточной дозе 60 мг/кг (20 мг/кг в течение часа через каждые 8 часов) в режиме эмпирической антибактериальной терапии.

В случае если рост возбудителя в исследуемом материале отсутствует и возбудитель не выделен, продолжают применение ванкомицина в суточной дозе 60 мг/кг, разделенной на 3 введения с интервалом между введениями 8 часов под контролем клинической эффективности и функции почек.

После идентификации возбудителя и определения минимальной ингибирующей концентрации (МИС) ванкомицина по отношению к возбудителю сепсиса в случае необходимости осуществляют коррекцию суточной дозы лекарственного средства.

При выявлении микроорганизма с МИС ванкомицина $< 1,0$ мг/л коррекция дозы по фармакодинамическим показаниям не требуется, так как стандартный режим дозирования заведомо позволяет достичь целевых значений параметра AUC/МИС. Следует учитывать необходимость мониторинга остаточной концентрации ванкомицина при нарушении функции почек.

При выявлении микроорганизма с МИС ванкомицина $> 2,5$ мг/л дальнейшая терапия ванкомицином нецелесообразна, так как невозможно

достичь целевых значений фармакодинамического индекса $AUC/MIC > 400,0$, без сопутствующего увеличения токсичности. В данном случае отменяют ванкомицин и отдают предпочтение лекарственным средствам, содержащим антибактериальные лекарственные средства других групп.

При выявлении возбудителя с MIC ванкомицина, находящейся в пределах 1-2,5 мг/л переходят к пункту 2.

2. Перед очередным введением ванкомицина (не ранее, чем через 36 часов от начала терапии) определяют минимальную остаточную концентрацию C_{min} (мг/л).

3. Рассчитывают целевое значение площади под фармакокинетической кривой ($AUC_{цель}$) ванкомицина, для чего величину MIC (мг/л) умножают на коэффициент 400.

4. Устанавливают целевую суточную дозу ванкомицина, для чего выбирают в таблице 2 минимальное значение C_{min} близкое к величине данного показателя, определенной лабораторно. В соответствующем столбце для значений C_{min} выбирают величину $AUC_{цел}$, близкую к расчетной, после чего находят соответствующую величину суточной дозы лекарственного средства.

5. Через 36 часов проводят повторный контроль остаточной концентрации и соответствующую коррекцию дозы при необходимости. При изменении состояния пациента и/или изменении функции почек (контроль КЭК через 24-48 часов у пациентов в тяжелом состоянии) повторяют пункты 2-4. Следует учитывать, что остаточные концентрации ванкомицина, превышающие 20 мг/л (как правило выявляемые на фоне снижения выделительной функции почек) могут ассоциироваться с повышенной нефротоксичностью. Поэтому не рекомендованы режимы дозирования ванкомицина, создающие уровни C_{min} , превышающие 20

мг/л. В случае выявления C_{min} , превышающей 20 мг/л, следует исключить ошибку определения (на этапах от взятия крови до лабораторного анализа), и оценить функцию почек. При снижении выделительной функции почек (увеличение уровня креатинина в 1,5 раза и/или снижение КЭЖ на 25% от стартовых уровней соответствующих показателей) и регистрации C_{min} , превышающие 20 мг/л, отменяют ванкомицин и назначают антибактериальные лекарственные средства других групп, выводящиеся преимущественно внепочечными путями и не имеющие нефротоксических эффектов.

3.3 Алгоритм антибактериальной терапии сепсиса с расчетом оптимальной дозы амикацина.

1. В режиме эмпирической терапии после взятия биологического материала для соответствующих бактериологических исследований при наличии показаний начинают в режиме эмпирической антибактериальной терапии введение амикацина в суточной дозе 20 мг/кг однократно в виде 60-минутной инфузии.

В случае если рост возбудителя в исследуемом материале отсутствует и возбудитель не выделен, продолжают применение амикацина в суточной дозе 20 мг/кг, вводимой внутривенно в виде 60-минутной инфузии 1 раз в сутки под контролем клинической эффективности и выделительной функции почек.

После идентификации возбудителя и определения по отношению к возбудителю МІС амикацина ≤ 2 мг/л коррекция режима дозирования амикацина по фармакодинамическим показаниям не требуется, так как стандартный режим дозирования заведомо обеспечит оптимальное значение показателя C_{max}/MIC .

При выявлении микроорганизма с МИС амикацина > 11 мг/л дальнейшая терапия амикацином нецелесообразна, так как даже при использовании больших доз антибиотика, очень низка вероятность достижения целевых значений индекса $C_{max}/MIC > 10,0$ без сопутствующего увеличения токсичности. В данном случае прекращают введение амикацина и назначают лекарственные антибактериальные средства, других групп.

При выявлении возбудителя с МИС амикацина, находящейся в пределах 2-11 мг/л, переходят к пункту 2.

2. После определения МИС возбудителя рассчитывают минимально необходимую C_{max} по формуле $C_{max} = 10 \times MIC$, где МИС - минимальная ингибирующая концентрация амикацина (мг/л), определенная лабораторно по отношению к конкретному патогену.

3. По таблице 3 находят целевую суточную дозу амикацина, соответствующую величине расчетного показателя максимально необходимой концентрации амикацина C_{max} .

4. После очередного введения скорректированной дозы амикацина (не ранее, чем через 24 часа от начала терапии) определяют пиковую (максимальную) концентрацию лекарственного средства путем взятия крови непосредственно после завершения инфузии.

5. Рассчитывают действительное значение индекса C_{max}/MIC . При его значении меньше 10 производят пропорциональное увеличение дозы.

6. Повторный контроль максимальной концентрации амикацина осуществляют через 24 часа. При необходимости увеличения суточной дозы выше 25 мг/кг и/или в случае изменения выделительной функции почек (контроль уровня креатинина и КЭЖ через 24-48 часов у пациентов в тяжелом состоянии) кроме пиковой концентрации необходимо определение остаточной концентрации амикацина (непосредственно перед

очередным введением). При уровне остаточной концентрации амикацина более 8 мг/л следует пересмотреть целесообразность терапии амикацином ввиду повышения его нефротоксичности. Если снижение суточной дозы аминогликозида с целью снижения остаточной концентрации антибиотика менее 8 мг/л сопряжено со снижением минимально необходимой максимальной концентрации (C_{max}), то прекращают введение амикацина и назначают лекарственные средства, содержащие антибиотики других групп. Кроме того, на протяжении всего времени терапии амикацином следует проводить непрерывный мониторинг функции почек (определение уровня мочевины и креатинина каждые 24 часа, КЭК – каждые 48 часов, при необходимости чаще).

Таблица 1- Расчетная доза колистиметата натрия в зависимости от клиренса эндогенного креатинина и МИС.

Клиренс эндогенного креатинина мл / мин·м ²	Минимальная ингибирующая концентрация (МИС) г/л колистина по отношению к выделенному патогену			
	0,1	0,25	0,5	0,75
30	30000	30000	30000	60000
35	30000	30000	30000	60000
40	30000	30000	30000	60000
45	50000	50000	50000	70000
50	50000	50000	50000	90000
55	50000	50000	50000	90000
60	50000	50000	50000	90000
65	50000	50000	50000	90000
70	50000	50000	50000	110000
75	50000	50000	50000	110000
80	50000	50000	50000	120000
85	50000	50000	50000	130000
90	50000	50000	50000	130000
95	50000	50000	50000	140000
100	50000	50000	50000	140000

105	50000	50000	50000	150000
110	50000	50000	60000	*
115	50000	50000	90000	*
120	50000	50000	110000	*
125	50000	50000	110000	*
130	50000	50000	130000	*
135	50000	50000	130000	*
140	50000	50000	140000	*
145	50000	50000	140000	*
150	50000	50000	*	*
155	50000	50000	*	*
160	50000	50000	*	*
165	50000	50000	*	*
170	50000	50000	*	*
175	50000	50000	*	*
180	50000	50000	*	*
185	50000	60000	*	*
190	50000	70000	*	*
195	50000	90000	*	*
200	50000	110000	*	*

* - при данных параметрах КЭК и величины MIC фракционное болюсное введение максимальной суточной дозы лекарственного средства, разрешенной инструкцией по медицинскому применению колистиметата натрия в виде 30-ти минутной инфузии 25 000 -50000 МЕ/кг каждые 8 часов, не позволит достичь целевое значение показателя $AUC/MIC=27,6-45,9$, обеспечивающее фармакологическую эффективность лекарственного средства. В этих случаях показано внутривенное введение суточной дозы колистиметата натрия 50 000 - 100 000 МЕ/кг путем непрерывного введения в течение суток с постоянной скоростью.

Таблица 2 - Прогнозируемые значения AUC ванкомицина в зависимости от суточной дозы (мг/кг) и минимальной концентрации (C_{min}, мг/л)

Доза, мг/кг в сутки	C _{min} , мг/л											
	2,5	5	7,5	10	12,5	15	17,5	20	22,5	25	27,5	30
15	361,2	392,4	426,4	463,3	503,5	547,0	594,4	645,9	701,8	762,5	828,6	900,3
20	377,4	410,1	445,6	484,1	526,1	571,6	621,1	674,9	733,3	796,8	865,8	940,7
25	394,3	428,5	465,6	505,9	549,7	597,3	649,0	705,2	766,2	832,5	904,6	982,9
30	412,1	447,7	486,5	528,6	574,4	624,1	678,2	736,8	800,6	869,9	945,3	1027,1
35	430,6	467,9	508,4	552,4	600,2	652,	708,6	769,9	836,6	909,0	987,7	1073,2
40	449,9	488,8	531,1	577,2	627,1	681,4	740,4	804,5	874,2	949,8	1032,1	1121,4
45	470,1	510,8	555,0	603,0	655,3	712,0	773,7	840,6	913,4	992,5	1078,4	11718
50	491,2	533,7	579,9	630,2	684,7	744,0	808,4	878,4	954,4	1037,0	1126,8	1224,3
55	513,3	557,7	606,0	658,4	715,4	777,4	844,7	917,8	997,2	1083,6	1177,4	1279,3
60	536,3	582,7	633,2	688,0	747,6	812,3	882,6	959,0	1042,0	1132,2	1230,2	1336,7
65	560,4	608,9	661,6	718,9	781,1	848,7	922,2	1002,0	1088,8	1183,0	1285,5	1396,7
70	585,5	636,2	691,3	751,2	816,2	886,8	963,6	1047,0	1137,7	1236,2	1343,2	1459,4

Примечание: Прогнозируемое значение AUC ванкомицина находят на пересечении значений, определенной лабораторно, минимальной концентрации препарата перед очередным введением и величиной суточной дозы.

Таблица 3. - Прогнозируемая максимальная концентрация амикацина (C_{max}, мг/л) в зависимости от суточной дозы (мг/кг).

Доза Амикацина, мг/кг в сутки	Максимальная концентрация амикацина, мг/л C _{max}	Доверительный интервал для концентрации амикацина -95%	Доверительный интервал для концентрации амикацина +95%
10	43,5	29,8	57,2
11	46,5	34,6	58,4
12	49,5	39,2	59,8
13	52,5	43,4	61,6
14	55,5	47,0	63,9
15	58,5	50,0	66,9
16	61,5	52,4	70,6
17	64,5	54,1	74,8
18	67,5	55,6	79,4
19	70,5	56,7	84,2
20	73,4	57,7	89,2
21	76,4	58,6	94,3
22	79,4	59,5	99,4
23	82,4	60,2	104,6
24	85,4	61,0	109,9
25	88,4	61,7	115,2